

난소 상피성 종양의 CA 125, CA 19-9 및 CA 15-3에 대한 면역조직화학적 연구

한림대학교 의과대학 병리학교실 및 울산대학교 의과대학 산부인과학교실*

박혜림 · 안혜경 · 박영의 · 남주현*

An Immunohistochemical Study of CA 125, CA 19-9, and CA 15-3 in Ovarian Epithelial Tumors

Hye Rim Park, M.D., Hye Kyung Ahn, M.D., Young Euy Park, M.D. and Joo Hyun Nam, M.D.*

*Department of Pathology, College of Medicine, Hallym University and
Department of Obstetrics & Gynecology*, College of Medicine, Ulsan University*

To evaluate the relationship between the expression of CA 125, CA 19-9, and CA 15-3 and ovarian epithelial tumors, immunohistochemical stainings were performed and analyzed to the types of tumor, and the degree of malignancy and differentiation in the total 42 cases.

The results were summarized as follows:

- 1) The expression of CA 19-9 and CA 15-3 was demonstrated in most cases of benign, borderline and malignant mucinous tumors. All types of mucinous tumors were negative for CA 125.
- 2) All types of serous tumors including benign, borderline and malignant revealed strong positive reaction for CA 125 and CA 15-3 in contrast to some weak positivity for CA 19-9. Expression of CA 125 was significantly increased in high grade serous adenocarcinomas compared with low grade.
- 3) Endometrioid carcinomas revealed strong positive reaction for CA 15-3 in contrast to some positivity for CA 125 and CA 19-9. One case of Brenner tumor expressed CA 19-9 and CA 15-3 without expression of CA 125.
- 4) Serum CA 125 levels were elevated in 80% and CA 15-3 levels in 100% of ovarian epithelial malignancy. The correlation between serum levels and staining intensities was moderate. (**Korean J Pathol 1993; 27: 134~142**)

Key Words: CA 125, CA 19-9, CA 15-3, Ovarian epithelial tumors, Immunohistochemistry

서 론

난소암은 암으로 인한 여성 사망의 4번째 원인을

접 수: 1992년 8월 6일, 게재승인: 1992년 12월 5일

주 소: 서울시 영등포구 영등포동 94-200, 우편번호 150-020

한림대학교부속 한강성심병원 해부병리과, 박혜림

*본 논문은 1991년도 한림대학교 의료원 학술 연구비로 지원되었음.

차지하는 주요 부인과 악성 종양으로¹⁾, 그 진행 속도가 느리고 심부에 위치하여 조기 진단이 어렵고 치명적이다²⁾. 이는 표면상피 기원 종양, 성삭 간질 유래 종양, 생식세포 종양 및 전이성 암종등 그 기원이 다양하며³⁾, 원발성 난소 종양의 90%가 표면상피 기원이다⁴⁾. 난소종양에서 면역조직화학적 염색은 종양의 분화와 발생 기전에 대한 연구, 종양의 감별 진단, 예후 및 치료의 보조적인 측면에서, 종양태아성 항원(oncofetal antigen), 암태반성 표지자(carcinoplacental marker), 종양연관 항원(tumor associated

antigen), 스테로이드 혼돈, 중간형 사삼체(intermediate filament)등이 이용되어 왔다. 이중 표면상피 기원의 종양에서 악성도를 평가하고 원발성과 전이성 암의 감별 진단을 위해 carcinoembryonic antigen (CEA), keratin, CA 125, CA 19-9, alpha-amylase 등을 이용한 연구가 간혹 보고되었다^{3,4)}. 과거에는 이 CA 125에 대한 면역조직 검사가 동결절편만으로 가능하여 연구에 제한이 많았으나 최근 파라핀 포매 조직으로 염색이 가능한 항체가 개발되어 후향성 연구가 가능해졌다⁵⁾.

저자들은 난소의 표면상피 기원 종양에서 CA 125, CA 19-9, CA 15-3 세가지 항원에 대한 면역조직화학적 염색을 통하여 각 종양 유형간의 감별 진단, 악성도에 따른 차이 및 원발성 종양과 전이성 임종의 감별 진단에 도움이 되는 소견을 알아보코자 본 연구를 시행하였다^{6,7)}.

재료 및 방법

1. 실험 재료

실험 재료로는 1987년 1월부터 1991년 6월까지 만 4년 반동안 한강성심병원과 강남성심병원에서 절제되어 해부병리과에 의뢰된 검체의 표본을 재검색하여 난소의 상피성(표면상피 기원) 종양 42예를 선정하였다. 각 증례는 WHO 분류에 따라 크게 전이성 종양(21예), 장액성 종양(16예), 자궁내막양 종양(4예), Brenner 종양(1예)으로 구분하였고, 다시 양성, 경계 영역성(서악성), 악성으로 분류하였다. 또한 악성 종양의 경우는 Broder's 분류에 따라 조직학적 분화도를 grade I, II, III로 표시하였다.

2. 각 종양 표지자에 대한 면역조직 화학법

1) 일차항체:

(1) CA 125; 고분자량의 당단백인 CA 125에 반응하는 항체는 OC 125 단클론성 항체(Centocor, Signet Lab, USA)로 이는 장액성 유두상 낭성 임종 세포주인 OVCA 433에서 제조한 IgG1 항체였다.

(2) CA 19-9; Lewis a 혈액형 물질과 생화학적으로 연관되어 있는 소당류(oligosaccharide)인 CA 19-9에 반응하는 항체는 1116-NS-19-9 단클론성 항체(Centocor, Signet Lab, USA)로 이는 대장암의 인체 세포주인 SW 1116에서 제조한 IgG1 항체였다.

(3) CA 15-3; 고분자량의 점액 유사 당단백인 CA 15-3에 반응하는 항체는 DF3 단클론성 항체(Centocor, Signet Lab, USA)로 이는 간으로 전이한 인체 유방암의 membrane enriched fraction에서 제조한 IgG1 항체였다.

이상의 일차 항체는 예비 실험을 통해 1:20으로 희석하여 사용하였다.

2) 면역조직화학적 염색: 면역조직화학적 염색은 동상적인 ABC 방법으로 StrAviGen High Performance Immunostaining Kit(BioGenex Laboratories, USA)를 사용하였고, 일차 항체대신 PBS 완충액만을 도포시킨 것을 음성 대조로 사용하였다. 양성 대조로는 CA 125에 대해서는 난소 장액성 낭성 암종, CA 19-9은 대장 선암, CA 15-3은 유방암 조직을 사용하였다.

3) 면역조직화학적 염색결과와 판정: 우선 각 병변을 저배율로 관찰하여 염색 양상이 미만성인가 국소적인가를 판별하고 고배율상 각 표지자가 세포의 어느 부위에 양성으로 나타나는지를 관찰하였다. 관찰 표본중 정상 난관 상피, 난소의 표면 상피, 자궁 내경부의 원주 상피가 포함된 것은 각 표지자의 염색상을 같이 관독하였다. 염색 정도는 염색상이 전혀없는 것을 음성(-), 뚜렷한 갈색의 과립이 관찰되는 것을 양성(+)으로 판정하였고, 양성은 그 염색 정도와 부위를 세분하여 약양성(1+, 1~50%의 양성 세포율), 중등도 양성(2+, 50~80%의 양성 세포율), 강양성(3+, 80~100%의 양성 세포율)으로 표시하였다.

결 과

1. 정상 조직의 염색상

정상 난관 상피는 10예 모두 CA 125와 CA 15-3에 양성이었다(Fig. 1). CA 19-9에 대해서는 10예중 6예에서만 국소적인 양성 반응을 나타내었다. 난소 표면의 체강 상피는 모든 예에서 CA 125와 CA 15-3에 양성이었다. 정상 난소의 여포 체계, 간질등은 염색상이 전혀 관찰되지 않았다. 정상 자궁내경부의 원주상피는 세가지 표지자 모두에 양성 반응을 나타내

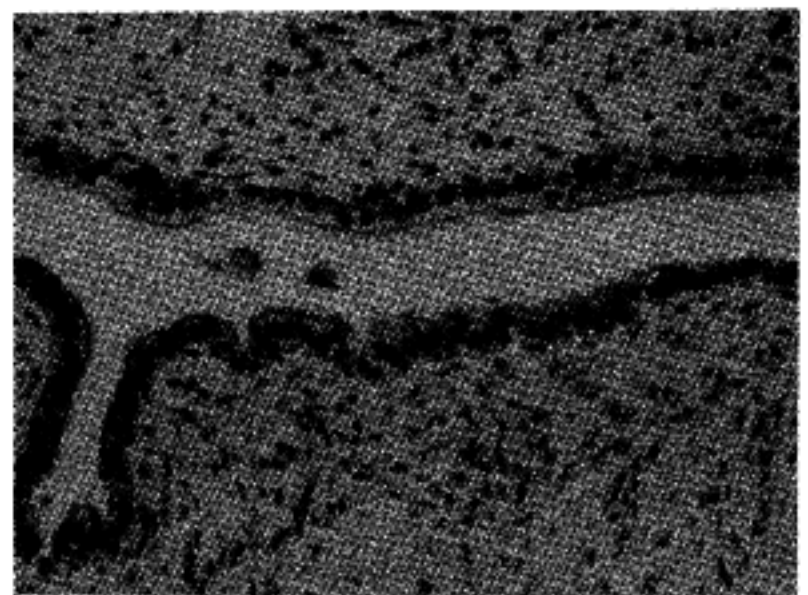


Fig. 1. CA 15-3 also reacts with the epithelium of normal adult fallopian tubes. (ABC immunoperoxidase)

었는데 내강 표면과 세포질 접부에서 가장 강하게 반응하였고, 자궁외경부의 편평 상피는 모두 음성이었다.

2. 점액성 종양의 염색상

양성 점액성 낭선종의 경우 CA 125에는 10예중 9예가 양성하였고, CA 19-9에는 10예중 9예가 강양성, CA 15-3에는 10예 모두 양성을 나타내었는데 이중 8예는 약 양성이었다. 경색영역성(저악성) 점액성 종양은 CA 125에는 7예중 5예가 음성인 반면 CA 19-9와 CA 15-3에는 7예중 6예가 양성 반응을 보였다(Fig. 2). 이에 비해 점액성 낭선암은 CA 125에는 4예 모두 음성하였고, CA 19-9와 CA 15-3에 4

예중 3예에서 강한 양성 반응을 보여주었다(Fig. 3, Table 1).

양성 종래의 염색 부위를 보면 낭종, 선, 유두양 구조가 포함된 종양에서는 종양 상피의 내강면을 따라서 가장 강한 염색상을 보였으나(Fig. 2~4), 강한 염색상을 보이는 종래에서는 세포질내의 염색상도 관찰되었다. 종양에 따라 양성 세포의 비율은 다양하였지만 양성과 음성 세포가 특별한 지역적 구분없이 골고루 혼합되어 분포하는 양상이었고, 같은 종양내에서도 세포에 따라 염색 강도는 차이가 있었다.

점액성 낭종암 4예중 grade I이 3예, grade II가 1예 포함되었는데, CA 19-9과 CA 15-3에 대한 염색성이 grade I에 비해 grade II의 경우 강하였지만 중

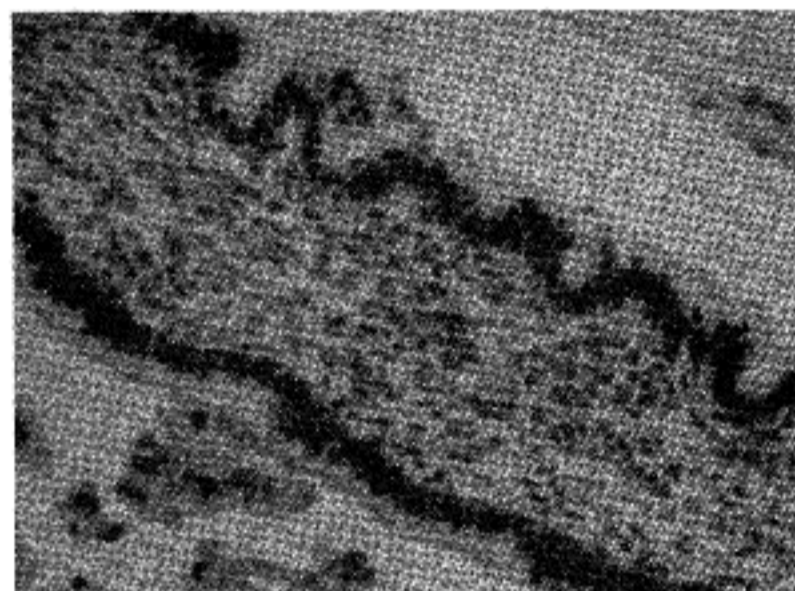


Fig. 2. Immunoperoxidase staining for CA 19-9 in mucinous borderline tumor shows expression along the luminal surface of cell membrane and intraluminal secretion. (ABC immunoperoxidase)

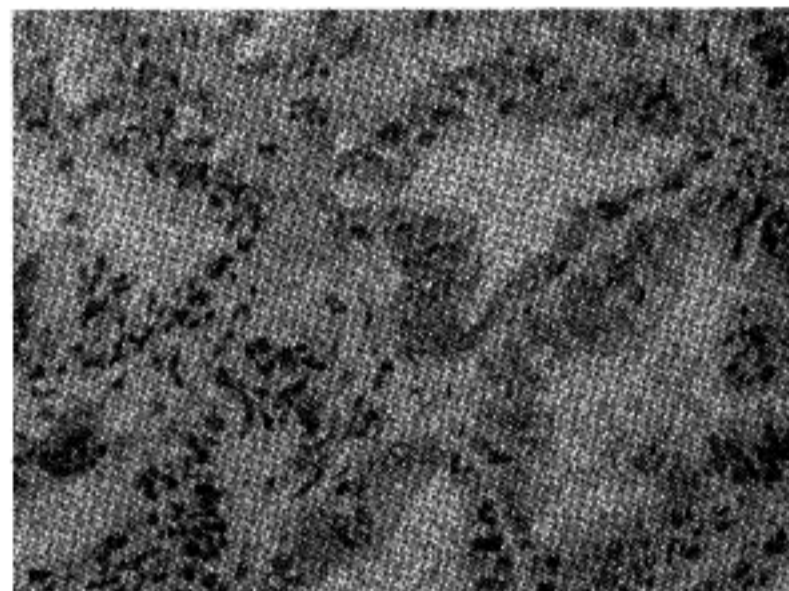


Fig. 3. Immunoperoxidase staining for CA 19-9 in mucinous cystadenocarcinoma (grade II) shows expression along the luminal surface of cell membrane. (ABC immunoperoxidase)

Table 1. Immunohistochemical staining patterns of mucinous tumors

Histology	Marker	Staining pattern				Positive No/Total No
		-	1+	2+	3+	
Benign	CA 125	9	1			1/10
	CA 19-9	1	2	6	1	9/10
	CA 15-3		8	2		10/10
Borderline	CA 125	5	2			2/7
	CA 19-9	1	1	5		6/7
	CA 15-3	1	3	3		6/7
Malignant	CA 125	4				0/4
	CA 19-9	1	1	1	1	3/4
	CA 15-3	1	1	1	1	3/4

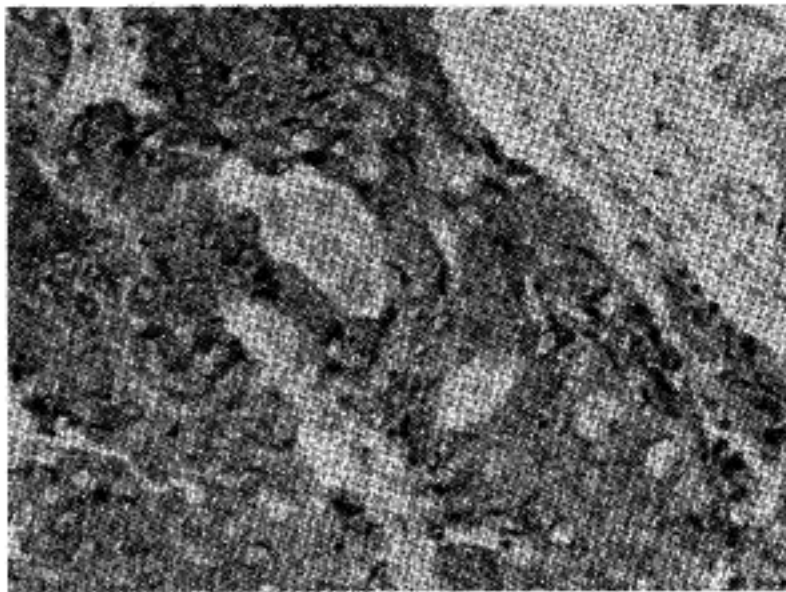


Fig. 4. Immunoperoxidase staining for CA 15-3 in endometrioid adenocarcinoma(grade II) shows strong membranous expression along the glandular space. (ABC immunoperoxidase)

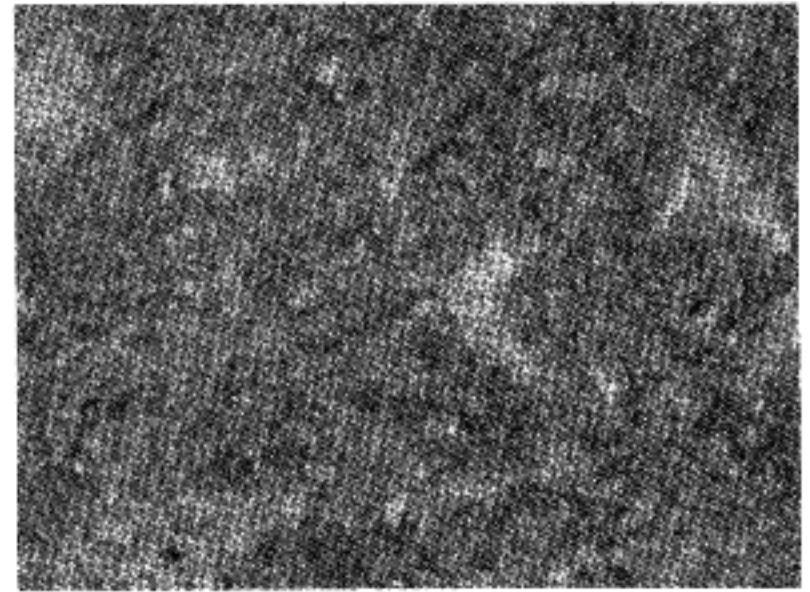


Fig. 5. Immunoperoxidase staining for CA 125 in serous cystadenocarcinoma(grade III) shows distinct, peripheral cell membrane staining in the solid tumor area. (ABC immunoperoxidase)

Table 2. Immunohistochemical staining patterns of serous tumors

Histology	Marker	Staining pattern			Positive No./Total No
		1-	2-	3-	
Benign	CA 125		6		6/6
	CA 19-9	2	4		4/6
	CA 15-3			6	6/6
Borderline	CA 125			1	1/1
	CA 19-9	1			0/1
	CA 15-3			1	1/1
Malignant	CA 125	2	4	3	9/9
	CA 19-9	6	2	1	3/9
	CA 15-3		4	5	9/9

례수가 너무 적어 단정짓기는 어려울 것으로 생각된다.

3. 장액성 종양의 염색성

양성 장액성 낭선종은 6예 모두 CA 125와 CA 15-3에 양성 반응을 나타내었고, CA 19-9에 대해서는 6예중 4예에서만 약한 염색상을 보여주었다. 경계 영역성(저악성) 장액성 종양은 1예만이 포함되어 큰 의미를 두기는 어렵지만 CA 125와 CA 15-3에만 강한 염색상을 보여주었다. 장액성 낭성 인종도 9예 모두에서 CA 125(Fig. 5)와 CA 15-3에 대해 강한 염

색상을 나타내었고, CA 19-9에 대해서는 9예중 3예에서만 약한 염색상을 보여주었다. 즉 CA 125와 CA 15-3은 분화 정도에 상관없이 장액성 계열의 모든 종양 세포에 표현되었다(Table 2).

염색 부위는 종양의 내강과 세포질막 표면을 따라 주로 염색되었고, 악성 종양의 경우 중심성 부위에서도 주로 세포막을 따라 관찰되었다(Fig. 5). 장액성 낭성 인종은 grade I 4예, grade II 3예, grade III 2예로 구성되었는데, CA 125에 대한 염색상이 grade I에 비해 grade II와 grade III에 증가되어 있었고, CA 19-9와 CA 15-3에 대해서는 차이가 없었다(Table 3).

4. 자궁내막양 종양의 염색성

자궁내막양 선암은 CA 125와 CA 19-9에 대해서는 4예중 각각 3예와 2예에서 양성반응을 보였고, CA 15-3은 4예 모두 강한 염색상을 나타내었다(Fig. 4). 이중 대당, 질동으로 전이된 종례 3예가 본 연구에 포함되었는데 전이된 병변의 염색상과 원발 난소암의 염색상은 동일하였고, 전이된 장기의 실질이나 간질에서는 염색상이 관찰되지 않았다.

또한 본 연구에 포함된 종례가 모두 grade II를 나타내어 등급별 염색상의 차이는 비코할 수 없었다.

5. Brenner 종양의 염색성

Brenner 종양 1예는 CA 125에는 음성하였고, CA 19-9과 CA 15-3에 강한 양성 반응을 보여주었다.

Table 3. Immunohistochemical staining patterns according to the histologic grade of malignant epithelial tumors

Histologic grade	Marker	Staining pattern				Positive No/Total No
		-	1+	2+	3+	
Mucinous cystadenocarcinoma						
Grade I	CA 125	3				0/3
	CA 19-9	1	1	1		2/3
	CA 15-3	1	1	1		2/3
Grade II	CA 125	1				0/1
	CA 19-9				1	1/1
	CA 15-3				1	1/1
Serous cystadenocarcinoma						
Grade I	CA 125		2	2		4/4
	CA 19-9	3	1			1/4
	CA 15-3			3	1	4/4
Grade II	CA 125			1	2	3/3
	CA 19-9	2		1		1/3
	CA 15-3				3	3/3
Grade III	CA 125			1	1	2/2
	CA 19-9	1	1			1/2
	CA 15-3			1	1	2/2
Endometrioid adenocarcinoma						
Grade II	CA 125	1	2	1		3/4
	CA 19-9	2		1	1	2/4
	CA 15-3			3	1	4/4

Table 4. Comparison between serum levels of CA 125 and CA 15-3 and immunohistochemical staining patterns according to the histology

Histology	Case No	CA 125		CA 15-3	
		Tissue	Serum*	Tissue	Serum*
Mucinous tumor					
Benign	1	-	97	1+	1.9
	2	-	6		
	3	-	7	1+	7
	4	1+	20	2+	19.4
Borderline	5	-	64	1+	15.6
	6	-	9	-	16.2
Serous tumor					
Benign	7	1+	50		
Malignant	8	3+	1624	3+	82
	9	2+	500	2+	79.1
	10	2+	9		
	11	3+	500		
Endometrioid tumor					
Malignant	12	1+	1410	2+	270

*; U/ml

6. CA 125와 CA 15-3 혈청치와 면역조직화학적 염색상과의 비교

본 연구에 포함된 42예의 증례중 수술전 혈청 CA 125치는 12예, CA 15-3치는 8예에서 측정되어 각 해당 증례의 조직학적 진단과 각 표지자에 대한 염색상과 비교하여 보았다(Table 4). CA 125의 혈청치를 35 U/ml를 기준으로 살펴보면 악성에 대한 민감도가 90%(4/5), 특이도가 60%(3/5)이었고, CA 15-3의 혈청치는 25 U/ml를 기준으로 악성에 대한 민감도는 100%(3/3), 특이도는 100%(3/3)였다. 또한 각 표지자의 면역조직화학적 염색상과 혈청치의 연관성을 보면 CA 125의 연관계수(r)는 0.5658, CA 15-3의 연관계수는 0.4455로 모두 중등도의 연관성을 나타내었다.

고 찰

난소암은 자궁경부암, 자궁내막암과 함께 3대 부인암 중의 하나이다. 우리나라에서는 자궁경부암의 빈도가 단연 높고 난소암은 전체 암중 2.8%의 비율로 제 9위를 차지하고 있으나¹²⁾, 사회경제적 여건과 식생활의 변화로 최근 증가하는 추세이다^{13,14)}. 난소암은 초기에 특별한 자각 증상이 없고, 질도말과 같은 조기 진단 방법이 없기 때문에 진단 당시 60~70%가 FIGO 병기 III-IV로 이미 진행된 상태에서 발견된다. 난소암이 의심되는 경우에는 CA 125, UGF, CA 15-3, TAG-72, NB/70K 등의 종양 표지자들을 측정하면 수술전 악성과 양성 of 감별 진단에 도움이 된다. 그러나 이들 물질도 비교적 초기암에서는 그 민감도가 높지 않고, 부인과 양성 질환에서의 위양성율이 10~30% 정도 되어 난소암 조기 진단에는 문제점이 있다¹⁵⁾.

난소 종양에서 면역조직화학법은 종양의 분화와 발생 기전, 진단, 예후 추정 및 치료에 보조적인 수단으로 이용되어 왔으며, 표면상피 기원 종양은 종양 연관 항원인 CA 125와 CA 19-9, alpha-amylase, OC 133과 CEA 및 중간형 사상체인 keratin등이 주로 이용되었다¹³⁻¹⁹⁾. 이중 CA 125는 상피성 난소암의 대부분 환자에서 진단이나 치료후 추적검사시 임상적으로 매우 유용한 표지자로 알려져 있다. CA 125는 500,000 dalton 이상의 점액 유사 당단백과 연관된 항원 결정부위로 그 혈청치가 난소암 환자의 82%에서 35 U/ml 이상으로 증가되어 있고, 환자의 93%에서 암의 진행이나 퇴화와 관련된다고 알려져 있다¹⁰⁾. Canney등¹⁵⁾은 점액성 종양을 포함한 모든 유형의 난소 상피 종양에서 CA 125는 민감도가 충분하지만 다른 상피 종양에서의 반응성때문에 특이도가 떨어진다고 하였다.

과거에는 이 CA 125를 면역조직화학적 염색법으로 조직에서 검출하는 것이 동결절편에 한정되어 연구에 제한이 많았다. 그러나 최근 파라핀 포매 조직으로 pronase 같은 단백분해 효소 처리후 통상적인 ABC 방법에 의한 면역조직 염색이 가능해짐에 따라 활발한 연구를 기대하게 되었다. 본 연구에서도 파라핀 포매 조직과 ABC 방법을 이용하였는데 CA 125는 장액성 종양 100%에서 양성하였고, 특히 경계영역성 병변과 장액성 낭성 암종에서 가장 강한 염색상을 보여주었다. 그러나 양성과 경계영역성 점액성 종양의 일부와 자궁내막양 종양 대부분에서도 약한 염색상이 관찰되었고, 점액성 낭성암종과 Brenner, 종양은 음성이었다. Shishi등⁴⁾이 pronase 처리후 파라핀 조직으로 시행한 연구들 보면 장액성 선암의 86%, 양성과 경계영역성 장액성 종양의 80%가 CA 125에 양성하였고, 양성과 악성 점액성 종양의 23%가 CA 125에 양성이었다.

Koelma등¹⁾은 동결절편과 파라핀 포매조직으로 비교 연구를 하였는데, 동결 절편을 사용한 경우 양성 and 악성 장액성 난소 종양의 모든 예에서 종양 세포의 표면에 CA 125가 표현된 것에 반해, 파라핀 포매 조직에서는 81%만이 반응하였고 종양 세포의 양성율과 염색 강도가 모두 감소되어 있었다. 따라서 고정과 포매 과정에서 항원의 일부가 소실되거나 변화하는 것으로 생각된다. 또한 효소의 전처리후에 염색반응이 증강되었는데 trypsin 보다는 pronase의 효과가 더 우수하였다. CA 125에 대한 항체는 원래 장액성 암종에서 제조된 것이지만 대부분의 자궁내막양, 투명세포, 미분화 난소암과도 반응하였고, 점액성 종양의 반 정도에서 국소적인 반응성을 나타내었다. 이러한 점액성 종양에서의 CA 125 양성 반응은 점액성 종양의 낭종액에서 CA 125가 증가되었다는 보고와 일치된다.

Kabawat등⁶⁾의 동결 절편 면역형광법 연구에서 양성 and 경계영역성 장액성 종양의 100%, 장액성 낭성 암종의 83%에서 CA 125에 양성하였고, 기타 점액성 종양, Brenner 종양, 성상 간질 유래종양, 생식세포 종양 및 혈구세포 종양에서는 모두 음성이었다. 또한 미분화암, 투명세포암, 자궁내막양암의 일부에서 그 반응성이 관찰되었는데, Kabawat등⁶⁾은, 이 결과에 따라 점액성 종양이 장액성, 투명세포, 자궁내막양 종양등과 별개의 기원일 가능성에 대하여 시사하였다.

Kabawat등⁵⁾의 초기 연구에 의하면 CA 125는 정상 난관이나 난소의 표면 상피에서는 반응성이 관찰되지 않아 이는 정상 물리관과 연관된 분화 항원으로서 일부의 난소 종양 세포에서는 발현되지만 정상 난소 세포에는 너무 소량이라 검출이 어려운 것으로 생각하였다. 그러나 그후 매우 민감한 biotin avidin 면역과산화효소법으로 검색한 결과 정상 난관, 자궁 내

막, 자궁 내경부의 상피, 난소 표면 상피 세포의 붓입 낭종이나 화생, 유두상 증식 부위에서도 CA 125에 대한 반응성이 관찰되었다. 태생기 조직중 물리관 상피와 복막, 흉막, 심막의 피복 세포, 양막에 반응함이 관찰되었고, 반응성 중피 세포와 자궁 내막, 난관의 선암에서도 반응성이 인정되었다. 결론적으로 Kaba-wat등⁷⁾은 CA 125가 태생기 체강 상피, 태아와 성인의 물리관 유래 조직, 또한 이로부터 유래한 반응성 그리고 종양성 조직 모두가 공유하는 분화 항원으로 규정하였다. 본 연구에서도 정상 난관 상피와 난소 표면의 체강 상피가 대부분 CA 125와 CA 15-3에 반응하였고, 정상 자궁내경부의 원주상피는 세가지 연구 표지자에 모두 반응하였다.

CA 19-9은 원래 대장암에서 기술된 항원으로 본 난소 종양의 연구에서도 역시 점액성 종양에서 악성 여부와 관계없이 강한 염색상을 보였다. 그러나 자궁 내막양 종양도 강한 염색상을 나타내었고, 장액성 종양은 일부의 증례만 약한 염색상을 보였다. CA 15-3은 유방암의 연관 항원으로 난소의 장액성, 점액성, 자궁내막양 종양등 대부분의 증례에서 악성 여부와 상관 없이 강한 염색상을 보여주었다.

본 연구에 사용한 세가지 표지자의 염색 특성을 악성 난소암의 유형별로 살펴보면 점액성 낭성 암종은 CA 125에는 음성이면서 CA 19-9와 CA 15-3에 강한 양성 반응을 나타낸 반면에, 장액성 낭성 암종은 CA 125와 CA 15-3에 강한 양성 반응과 함께 CA 19-9에는 일부만 약한 염색상을 나타내었다. 또한 자궁내막양 선암종은 세가지 표지자 모두에 양성 반응을 보였다. 난소암의 예후 인자중 조직학적 분화도에 따른 각 표지자의 발현 정도를 비교하였는데, 장액성 낭성 암종의 경우 대표적 표지자인 CA 125에 대한 염색상이 grade 증가에 따라 증가되었고, 점액성 낭성암종은 CA 19-9와 CA 15-3에 대한 염색상이 증가하였지만 증례 수가 적어 큰 의미를 두기는 어려웠다.

본 연구의 일부 증례에서 CA 125와 CA 15-3의 혈청치가 측정되어 분석한 결과, CA 125의 악성 민감도는 80%, 특이도는 60%인 반면에 CA 15-3의 악성 민감도와 특이도는 모두 100%였다. 또한 두가지 혈청 측정치와 조직학적 염색도 간에는 중등도의 연관성이 인정되었다. Kataoka등⁸⁾은 난소암에서 CA 125, CA 19-9, CEA, TPA등 4가지 종양 표지자에 대한 혈청치와 조직에서의 발현 부위를 비교하였는데, 혈청 양성율은 CA 125가 63.9%, CA 19-9가 41.7%였고, 장액성 선암인 경우는 내강의 표면과 세포막을 따라 분포하였고 점액성 선암인 경우는 세포질에 분포하였다. CEA와 TPA에 대한 반응도 세포질에서 주로 관찰되었는데, CA 19-9와 CEA의 발현부위는 서로 연관되어 있었고 CA 19-9와 CA 125는

조직 발현과 혈청치간에 연관성이 인정되었다. 본 연구에서는 세가지 표지자 모두 종양의 내강과 세포질막 표면을 따라 주로 염색이 되는 양상이었고, 강한 염색상을 보이는 경우에 세포질내의 염색상도 관찰되었는데 종양의 종류별 차이는 뚜렷하지 않았다.

기타 난소 종양 연관 항원은 여러 종류가 보고되어 있는데, 그중 OCAA는 장액성과 점액성 선암종에만 존재하는 세포질 항원으로, NB/70K는 장액성, 점액성, 자궁내막양 암종에 공통적인 항원으로 알려져 있다. OVC1은 점액성, 장액성, 자궁내막양 선암뿐 아니라 기타 비난소 종양에 반응하는 항원인데 비해 OVC2는 분류가 불가능한 선암과 미분화세포종(dysgerminoma)에만 국한되어 반응하는 것으로 보고되었다⁹⁾. 장액성 난소 종양을 구별해 주는 표지자로 SONA(serous ovarian neoplastic amylase)는 양성과 악성 장액성 낭종 병변에서 증가됨이 밝혀져 있고¹⁰⁾, Bhattacharya등¹¹⁾은 난소의 점액성 암종과 태생기 장관 추출물에만 반응하는 IgG1형의 단클론성 항체를 분리하였다. 점액성 난소 종양에 반응하는 표지자로는 CA 19-9 외에도 ID3, DUPAN-2, MOV1 등이 최근에 기술되었고¹²⁾, anti-pancreatic amylase antiserum은 정상 난관의 상피세포 세포질과 양성과 악성 장액성 종양에서 반응성이 보고되었다¹³⁾.

CA 19-9은 주로 위장과 대장의 암종에서 의미있는 표지자로 알려져 있고, 특히 대장 선종과 선암의 진행과 연관되는 것으로 보고되어 있는데¹⁷⁻²⁰⁾, 유방암의 경우 질환의 진행 정도와도 연관성이 증명되었다²⁴⁾. CA 15-3은 주로 유방암의 표지자로 알려져 있는데 임상 병기와 연관성이 있고²⁵⁾, 유방암의 추적 관찰의 한 중요 요소로 생각되고 있다²⁶⁾.

결 론

저자들은 난소의 표면상피 기원 종양에서 CA 125, CA 19-9, CA 15-3 세가지 표지자에 대한 유용성을 검토하기 위해, 총 42예의 증례를 유형별, 악성도, 조직학적 분화도에 따라 분류하여 통상적인 ABC 방법에 의한 면역조직 염색을 시행하였고, 일부의 혈중 CA 125와 CA 15-3의 수치를 비교하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 점액성 종양중 양성 낭성종과 경계영역성 종양은 대부분 CA 125에는 음성이면서 CA 19-9와 CA 15-3에는 양성 반응을 나타내었다. 점액성 낭성 암종은 CA 125에 모두 음성이면서 CA 19-9와 CA 15-3에 대해서는 4예중 3예가 강양성인데 이는 grade 증가에 따라 염색상이 증가하였다.

2) 장액성 종양은 양성, 경계영역성, 악성에 관계없이 모두 CA 125와 CA 15-3에 강한 양성 반응을 나타내었고, CA 19-9에 대해서는 일부의 증례만이 약

한 양성 반응을 보였다. 장액성 낭성 암종의 경우 CA 125에 대한 염색상이 grade 증가에 따라 인정되었다.

3) 자궁내막양 선암종은 CA 125와 CA 19-9에 대해서는 일부만이 양성을, CA 15-3에는 모두 강한 양성 반응을 나타내었다. 1예의 Brenner 종양은 CA 125에는 음성을, CA 19-9와 CA 15-3에는 양성 반응을 나타내었다.

4) 혈청치로 본 CA 125의 악성 민감도는 80%, 특이도는 60%인 반면에 CA 15-3의 악성 민감도와 특이도는 모두 100%였다. 또한 두가지 혈청 측정치와 조직학적 염색상 간에는 중등도의 연관성이 인정되었다.

따라서 난소 상피 종양에서 CA 125, CA 19-9, CA 15-3을 이용하면 난소암의 유형 결정, 전이성암과의 감별, 분화도에 따른 예후 결정에 도움이 될 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Koelma IA, Nap M, Rodenburg CJ, Fleuren GJ. *The value of tumour marker CA 125 in surgical pathology. Histopathology* 1987; 11: 287-94.
- 2) Bhattacharya M, Chatterjee SK, Barlow JJ, Fuji H. *Monoclonal antibodies recognizing tumor-associated antigen of human ovarian mucinous cystadenocarcinomas. Cancer Res* 1982; 42: 1650-4.
- 3) 김영식, 채양석, 김인선, 백승룡. 난소 종양의 면역조직화학적 염색. *대한병리학회지* 1991; 25: 11-20.
- 4) Shishi J, Ghazizadeh M, Oguro T, Aihara K, Apaki T. *Immunohistochemical localization of CA 125 antigen in formalin-fixed paraffin sections of ovarian tumors with the use of pronase. Am J Clin Pathol* 1986; 85: 595-8.
- 5) Heald J, Buckley CH, Fox H. *An immunohistochemical study of the distribution of carcinoembryonic antigen in epithelial tumours of the ovary. J Clin Pathol* 1979; 32: 918-26.
- 6) Kabawat SE, Bast RC, Welch WR, Knapp RC, Colvin RB. *Immunopathologic characterization of a monoclonal antibody that recognized common surface antigens of human ovarian tumors of serous, endometrioid and clear cell types. Am J Clin Pathol* 1983; 79: 98-104.
- 7) Kabawat SE, Bast RC, Bhan AK, Welch WR, Knapp RC, Colvin RB. *Tissue distribution of a coelomic epithelium-related antigen recognized by the monoclonal antibody OC 125. Lab Invest* 1983; 48: 42A.
- 8) Kataoka A, Yakushiji M. *A study of localizations and serum data; four tumor markers(CA 125, CA 19-9, CEA and TPA) in ovarian cancers. Nippon Gan Chiryu Gakkai Shi* 1990; 25: 47-54.
- 9) Kley HV, Cramer S, Bruns DE. *Serous ovarian neoplastic amylose(SONA): A potentially useful marker for serous ovarian tumors. Cancer* 1981; 48: 1444-9.
- 10) Niloff JM, Bast RC Jr, Schaetzel EM, Knapp RC. *Predictive value of CA 125 antigen levels in second-look procedures for ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 981-6.
- 11) Bast RC Jr, Klug TL, Schaetzel E, Lavin P, Niloff JM, Greber TF, Zurawski VR Jr, Knapp RC. *Monitoring human ovarian carcinoma with a combination of CA 125, CA 19-9, and carcinoembryonic antigen. Am J Obstet Gynecol* 1984; 149: 553-9.
- 12) 보건사회부. 한국인 암등록 조사자료 분석 보고서 (1989. 7. 1~1990. 6. 30). 1991
- 13) 김경태, 김두상. 난소암의 진단과 치료. *대한의학협회지* 1991; 34: 826-33.
- 14) 남주현. 상피성 난소암의 치료. *인간과학* 1991; 15: 651-69.
- 15) Canney PA, Moore M, Wilkinson PM, James RD. *Ovarian cancer antigen CA 125: A prospective clinical assessment of its role as a tumour marker. Br J Cancer* 1984; 50: 765-9.
- 16) Ronay G, Jager W, Weiss K, Feistel H, Wolf F, Tulusan AH, Lang N. *Immunohistochemical identification of CA 125 and the F(ab)₂ fragments of the murine monoclonal antibody OC 125 in ovarian cancer tissue. Br J Cancer* 1990; 62(Suppl X): 67-9.
- 17) Ohshio G, Ogawa K, Kudo H, Yamabe H, Nakashima Y, Kim YC, Endo K, Watanabe Y, Manabe T, Tobe T. *Immunohistochemical studies on the localization of cancer associated antigens DU-PAN-2 and CA 19-9 in carcinomas of the digestive tract. J Gastroenterol Hepatol* 1990; 5: 25-31.
- 18) Nozue M, Nishida M, Todoroki T, Iwasaki Y. *Establishment and characterization on human scirrhous type gastric cancer cell line. GCIY, producing CA 19-9. Hum Cell* 1991; 4: 71-5.
- 19) Kornek G, Depisch D, Temsch EM, Scheithauer W. *Comparative analysis of cancer-associated antigen CA 195, CA 19-9 and carcinoembryonic antigen in diagnosis, follow-up and monitoring of response to chemotherapy in patients with gastrointestinal cancer. J Cancer Res Clin Oncol* 1991; 117: 493-6.
- 20) Nakagoe T, Kusano H, Hirota M, Fukushima K, Hiratani K, Hara K, Tomita M. *Serological and immunohistochemical studies on sialylated carbohydrate antigens in colorectal carcinoma. Gastroenterol Jpn* 1991; 26: 303-11.

- 21) Taguchi T, Kijima H, Mitomi T, Osamura RY. *Immunohistochemical study of colorectal adenocarcinomas and adenomas with antibodies against carcinoembryonic antigen(CEA), CA 19-9, keratin, alpha-tubulin and secretory component(SC).* *Gastroenterol Jpn* 1991; 26: 294-302.
- 22) Capek P, Jirasek A, Fric P, Dvorakova H. *Expression of CA 19-9 in tubular and tubulovillous adenomas of the descending and sigmoid colon and the rectum with respect to morphologic differentiation characteristics and the adenoma-carcinoma sequence.* *Sb Lek* 1990; 92: 129-34.
- 23) Imamura Y, Yasutake K, Yoshimura Y, Oya M, Matsushita K, Tokisue M, Sashikata T. *Contents of tissue CEA and CA 19-9 in colonic polyp and colorectal cancer, and their clinical significance.* *Gastroenterol Jpn* 1990; 25: 186-92.
- 24) Sowa M, Chung YS, Kato Y, Nishimura M, Kubo T, Maekawa H, Fujimoto Y, Umeyama K, Kawahara M. *An immunohistochemical study of breast cancer -with special reference to the expression of carbohydrate antigens and estrogen receptor status.* *Jpn J Surg* 1990; 20: 252-9.
- 25) Safi F, Kohler I, Rottinger E, Suhr P, Beger HG. *Comparison of CA 15-3 and CEA in diagnosis and monitoring of breast cancer.* *Int J Biol Markers* 1989; 4: 207-14.
- 26) Ohuchi N, Sato S, Akimoto M, Taira Y, Matoba N, Takahashi K, Mori S. *The correlation between the immunohistochemical expression of DF3 antigen and serum CA 15-3 in breast cancer patients.* *Jpn J Surg* 1991; 21: 129-37.
-